

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bromheksin Norfri 1,6 mg/ml mikstur.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: bromheksinhydroklorid 1,6 mg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

sorbitol	532 mg/ml
metylparahydroxibensoat	0,9 mg/ml
propylparahydroxibensoat	0,1 mg/ml
propylenglykol	40 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur.

Klar, fargeløs væske med kirsebærsmak.
pH 3,0 – 4,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Luftveislidelser med patologisk seig slimdannelse; Trakeobronkitt, bronkittisk emfysem, astmatisk bronkitt, pneumokonioser og kronisk betennelsesaktige lungesykdommer, bronkiektasier. Ved sputumprovokasjon for undersøkning på TB eller tumorceller.

For pakninger unntatt fra reseptplikt (pakninger til og med 250 ml):

Korttidsbehandling av seigt slim (bronkialsekret) i forbindelse med vedvarende luftveissykdommer hos voksne og barn over 6 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og barn over 12 år:	5 ml 3 ganger daglig
Barn 6–12 år	2,5 ml 3 ganger daglig

Til barn under 6 år anbefales Bromheksin Norfri mikstur 0,8 mg/ml. I begynnelsen av behandlingen kan det være nødvendig å øke den daglige dosen opp til 48 mg hos voksne.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved akutte luftveisproblemer bør lege oppsøkes hvis symptomene ikke bedres raskt eller blir verre under behandling med Bromheksin Norfri .

Det er rapportert tilfeller av alvorlige hudreaksjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) etter bruk av bromheksin. Pasienter som utvikler symptomer eller tegn på hudutslett som forverres (i noen tilfeller med blemmer i huden eller slimhinnelesjoner), bør umiddelbart avbryte behandling med bromheksin og ta kontakt med lege. I tidlig fase av SJS/TEN kan pasienten først oppleve ikke-spesifikke influensalignende symptomer som f. eks. feber, verking i kroppen, rhinitt, hoste og sår hals.

Forsiktighet utvises ved ulcus pepticum. Kan ved nylig overstått hemoptyse løse koagler og ny blødning kan oppstå. Pasienter som bruker Bromheksin Norfri bør være oppmerksom på økt sekresjon.

Bromheksin Norfri 1,6 mg/ml inneholder 11,4 g sorbitol per høyeste anbefalte daglige dose. (22,8 g ved dobbelt dose hos voksne i begynnelsen av behandlingen). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet (se pkt 6.1). Bromheksin Norfri mikstur kan ha en mild lakserende effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av bromheksin sammen med antibiotika (amoksisillin, erytromycin, oxytetracyklin) fører til høyere antibiotikakonsentrasjon i lungevev.

Samtidig matinntak fører til høyere plasmakonsentrasjoner av bromheksin.

Ingen klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler er rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bromheksin passerer placenten. Det er begrensede data vedrørende bruk av bromheksin hos gravide. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløpet, embryo/foster-utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Som en forsiktighetsregel bør bruk av Bromheksin Norfri unngås under graviditet.

Amming

Bromheksin går over i morsmelk hos dyr, men det ikke kjent om det gjør det hos mennesker. Risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Bromheksin Norfri bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet:

Det er ikke blitt utført studier på human fertilitet. Basert på tilgjengelig preklinisk erfaring er det ingen indikasjoner for mulig effekt på fertilitet ved bruk av bromheksin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt utført studier vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningsfrekvensen defineres i henhold til følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): Allergiske reaksjoner

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk, angioødem og pruritus

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Ikke kjent: Bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Lette mage- og tarmbivirkninger, kvalme, oppkast, diaré

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$): Utslett, urtikaria

Ikke kjent: Alvorlige kutane bivirkninger (inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom / toksisk epidermal nekrolyse og akutt eksantematøs pustulose

Melding av mistenkte bivirkninger Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer på overdose hos mennesket er rapportert. Basert på rapporter om utilsiktet overdose og/eller feilmedisinering, er de observerte symptomene sammenfallende med bivirkninger av Bromheksin Norfri i form av kvalme og brekninger ved anbefalt dosering, og kan trenge symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ekspektorans og mukolytikum, ATC-kode: R05C B02

Virkningsmekanisme: Nedsetter viskositeten av bronkialsekretet ved spalting av sMPS, øker også sekretmengden.

Farmakodynamiske effekter: Viskositetsreduksjonen gjør bronkialsekretet mer tyntflytende og letter opphostingen av stagnert sekret. Så vel eksperimentelt som i kliniske studier er det vist en signifikant økning av ekspektoratmengden ved f. eks. kronisk bronkitt. Som regel avtar sputummengden igjen etter noen dager. Disse effektene av bromheksin fører til at det seige slimet fortynnes og hostes opp. Respirasjonsarbeidet lettes og hosten forårsaket av slimet reduseres. Full terapeutisk effekt oppnås først etter 3 - 5 dagers terapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bromheksin viser doseproporsjonal farmakokinetikk i området 8-32 mg gitt peroralt.

Absorpsjon: Bromheksin absorberes raskt og fullstendig ved oral tilførsel. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time. Den absolutte biotilgjengeligheten for bromheksinhydroklorid var ca. 22 % for tabletter, opp til ca. 27 % for oppløsning. Første passasjemetabolisme er ca. 75-80%.

Distribusjon: Etter intravenøs administrering blir bromheksin distribuert raskt i kroppen med et gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_{ss}) på inntil 1200 L. Distribusjonen til lungevev (bronkialt og parenkymalt) ble undersøkt etter oral (32 mg, 64 mg) administrering. Konsentrasjonene av bromheksin i lungene to timer etter dosering, var 1,5 – 4,5 ganger høyere i bronkioler/bronkialt vev og mellom 2,4 – 5,9 ganger høyere i parenkymalt vev sammenliknet med plasmakonsentrasjoner. Uforandret bromheksin er ca. 95 % bundet til plasmaproteiner.

Metabolisme: Bromheksin metaboliseres nesten fullstendig til en rekke hydroksylerte metabolitter og til dibromantranilsyre. Alle metabolittene og bromheksin konjugeres sannsynligvis til N-glukuronider og O-glukuronider. Det finnes ingen sikre tegn til at metabolismen endres av et sulfonamid,

oksytracyklin eller erytromycin. Relevante interaksjoner med CYP 450 2C9 eller 3A4 substrater er derfor usannsynlig, men kan ikke utelukkes.

Eliminasjon: Den dominerende halveringstiden for eliminasjon er ca. 1 time. Etter administrering av radiomerket bromheksin, ble ca. 97 % av gitt dose gjenfunnet som radioaktivitet i urinen, med mindre enn 1 % som uforandret substans. Bromheksin har høy clearance (CL ~ 843-1073 ml/min), og en høy inter- og intra individuell variabilitet (CV>30 %). Etter administrering av radiomerket bromheksin, ble ca. 97 % av gitt dose gjenfunnet som radioaktivitet i urinen, med mindre enn 1 % som uforandret substans.

Etter administrering av en enkelt oral dose mellom 8 og 32 mg, var halveringstiden for eliminasjon mellom 6,6 og 31,4 timer. Den relevante halveringstiden for eliminasjon ved gjentatte doseringer er ca. 1 time.

Pasientfaktorer: Ingen farmakokinetiske studier er utført hos eldre pasienter eller ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sorbitol (E420)
Propylenglykol (E1520)
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Sakkarinnatrium
Kirsebæraroma
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de nevnt under 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter åpning av flasken: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C og i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun flaske (PET) med hvit skrukork (polyetylen). Måleskje med 2,5 ml og 5 ml gradering inkludert (polystyren).

125, 200 og 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9050

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.04.2013/ 18.04.2018

10. OPPDATERINGSDATO

23.10.2023